

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 19 Juillet 1900, à 1 heure

Par YACHER OSSOVETSKY

Né a Kier (Russie), le 5 juin 1869.

Les Nouveaux Dérivés
DE LA MORPHINE
Héroïne, Péronine, Dionine.

Président : M. POUCHET, professeur.

Juges : MM. GAUTIER, professeur.

CHASSEVANT et ANDRÉ, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

JOUVE & BOYER

IMPRIMEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 19 Juillet 1900, à 1 heure

Par YACHER OSSOVETSKY

Né à Kier (Russie), le 5 juin 1869.

Les Nouveaux Dérivés

DE LA MORPHINE

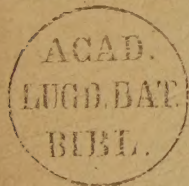
Héroïne, Péronine, Dionine.

Président : M. POUCHET, professeur.

Juges : MM. GAUTIER, professeur.

CHASSEVANT et ANDRÉ, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.



PARIS

JOUBE & BOYER

IMPRIMEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M.	BROUARDEL.
Professeurs.....		MM.
Anatomie.....		FARABEUF.
Physiologie.....		CH. RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD.
Pathologie médicale.....		HUTINEL.
		DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....		CORNIL.
Histologie.....		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....		BERGER.
Pharmacologie et matière médicale.....		POUCHET.
Thérapeutique.....		LANDOUZY.
Hygiène.....		PROUST.
Médecine légale.....		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		BRISAUD.
Pathologie expérimentale et comparée.....		CHANTEMESSE.
		POTAIN.
Clinique médicale.....		JACCOUD.
		HAYEM.
		DIEULAFOY.
		GRANCHER.
Maladies des enfants.....		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.....		TERRIER.
		DUPLAY.
Clinique chirurgicale.....		LEDENTU.
		TILLAUX.
Clinique ophthalmologique.....		PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.
Clinique d'accouchement.....		BUDIN.
		PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	ROGER.
ALBARRAN.	GILLES DE LA TOURETTE.	SEBILEAU.
ANDRÉ.	HEIM.	TEISSIER.
BONNAIRE.	HARTMANN.	THIERY.
BROCA Auguste.	LANGLOIS.	THIROLOY.
BROCA André.	LAUNOIS.	THOINOT.
CHARRIN.	LEGUEU.	VAQUEZ.
CHASSEVANT.	LEJARS.	VARNIER.
DELBET.	LEPAGE.	WALLICH.
DESGREZ.	MARFAN.	WALTHER.
DUPRÉ.	MAUCLAIRE.	WIDAL.
FAURE.	MENETRIER.	WURTZ.
	MERY.	

Chef des travaux anatomiques..... M. RIEFFEL.

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS FRÈRES.

OSÉE ET BORIS

A MES MAÎTRES.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur de Pharmacologie et de Matière médicale à la Faculté de
Médecine de Paris.

Chevalier de la Légion d'honneur

Directeur du Laboratoire du Comité consultatif d'Hygiène publique
de France.

INTRODUCTION

Les trois dérivés de la morphine auxquels nous nous proposons de consacrer ce travail sont fort peu connus en France. Par contre, ils ont été l'objet d'études assez nombreuses et approfondies à l'étranger, notamment en Allemagne.

Tous les auteurs qui les ont expérimentés sont d'accord pour considérer ces médicaments comme très efficaces contre la toux.

Quelques-uns — et non des moindres — n'hésitent pas à placer la dionine le succédané le plus récent immédiatement au dessous de la morphine et bien au dessus de la codéine.

D'autre part des expériences enrourageantes, sinon concluantes ont permis d'attribuer aux dérivés de la morphine des effets analgésiques très marqués sans que ces effets fussent accompagnés des misères que traîne derrière lui l'usage de la morphine prolongé : l'accoutumance avec toutes ses suites funestes bien connues, aboutissent lentement, mais sûrement à l'annihilation de l'être, à sa déchéance définitive.

Bien plus, loin d'entraîner cette accoutumance redoutable les trois médicaments que nous étudions, la

dionine en premier lieu, seraient, d'après certains auteurs, très recommandables dans le traitement de la morphinomanie où ils ont donné quelques succès.

Nous ne pouvons, à notre vif regret, apporter des observations personnelles. les trois succédanés de la morphine n'ayant pas encore le droit de cité dans les hôpitaux de Paris.

Mais nous avons lu avec l'attention qu'ils le méritent les travaux que ces trois médicaments ont suggérés et nous avons pensé qu'il serait d'un certain intérêt d'en esquisser un tableau d'ensemble.

Nous prions M. le professeur Pouchet de vouloir bien agréer nos remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Qu'il nous soit permis de remercier nos chers maîtres M. le professeur Berger, M. Gilles de la Tourette, et M. Thierry pour l'instruction médicale qu'ils nous ont donnée et nous tenons à exprimer en particulier nos sentiments de gratitude à notre cher maître M. le docteur Hirtz, médecin à l'hôpital Laënnec, dont la bienveillance pour nous sera longtemps gravée dans notre mémoire.

HISTORIQUE

La morphine $C^{17} H^{19} AzO^3$ renferme, au point de vue chimique, deux fonctions : une fonction phénol et une fonction alcool ; elle contient par conséquent deux hydroxiles, qui tous deux peuvent, être remplacés par des radicaux acides, mais un seul peut être remplacé par un radical alcoolique. De là un certain nombre d'éthers qui ont été étudiés sur les animaux.

Ether morphine méthyl carbonique.

Ether morphine éthyl carbonique.

Ether morphine propyl carbonique.

Ether morphine amyl carbonique.

Mais par suite de leur instabilité, ils ne sont pas entrés dans la thérapeutique humaine.

Pour les dérivés de la morphine, dans lesquels les oxyhydriles sont remplacés par des radicaux acides de la série grasse nous avons :

La diacétyle morphine $C^{17} H^{19} AzO^3$;

dipropionyl morphine ;

diisobutyl morphine ;

divaléryl morphine.

Un certain nombre de dérivés morphinés, dans les-

quels seul l'H de l'alcool hydroxile est remplacé par un acide, sont les suivants :

Monoacétyl morphine ;

Propionyl morphine ;

Benzoyl morphine.

Puis les dérivés, dans lesquels l'H du phénol hydroxyle se trouve remplacé par un radical alcoolique :

Ethyl morphine $C^{19}H^{23}AzO^3$;

Propyl morphine ;

Isobutyl morphine ;

Amyl morphine.

Enfin, les dérivés dans lesquels figurent des radicaux alcooliques de la série aromatique

Benzyl morphine $C^{21}H^{25}AzO^3$;

Salyl morphine.

Les chlorhydrates de benzyl morphine, d'éthyl morphine et de diacétyl morphine s'appellent : le premier, la péronine ; le deuxième la dionine et le troisième l'héroïne.

Telle est brièvement exposée la question de chimie sur laquelle nous n'insisterons pas davantage et que nous avons empruntée au *Journal des Praticiens*.

Voyons maintenant les propriétés de chacun de ces trois médicaments.

L'héroïne diacétyl morphine $C^{17}H^{19}Azo^3$ est une belle poudre blanche, très fine, cristalline, dont le point de fusion est de 171° - 172° , inodore, saveur légèrement amère, très peu soluble dans l'eau. On peut cependant obtenir des solutions aqueuses par addition d'un acide.

L'héroïne est soluble dans le chloroforme et dans la benzine, moins dans l'alcool et dans l'éther.

Les bases alcalines, l'ammoniaque, les carbonates alcalins la déplacent de ses solutions acides.

D'après Wessenberg, l'héroïne est décomposée par les acides forts, surtout à chaud ; on n'a pas de données certaines sur la dissociation dans l'estomac de l'héroïne en morphine et acide acétique ; des expériences qui ont été faites dans ce but ont permis de penser qu'elle est très faible.

L'héroïne est un des trois dérivés de la morphine dont la physiologie a été le mieux étudiée en Allemagne par Dreser et récemment en France, dans une thèse très complète, par M. Saint-Martin, de Lyon.

D'après Dreser l'action sédative de l'héroïne, sur la respiration est encore plus intense que celle de la morphine même. L'héroïne agit plus énergiquement que la codéine. Un milligramme d'héroïne produit chez le lapin un ralentissement marqué de la respiration. Pour produire le même effet, il faut un centigramme de codéine. La dose mortelle des deux alcaloïdes (héroïne et codéine) est de 0 gr. 1 par kilogramme d'animal. Il en résulte que la dose mortelle d'héroïne par rapport à la dose efficace est de $0,1 : 0,001 = 100$; le rapport de la codéine est de $0,1 : 0,01 = 10$. La raison de ce fait doit être rapportée à l'action tétanisante plus forte de la codéine. Le spasme des muscles excités fait que la respiration affaiblie ne peut plus suffire aux échanges gazeux. L'action tétanisante moindre de l'héroïne, bien que la respiration soit affaiblie, est

compatible avec la conservation de la vie jusqu'à l'élimination de la substance par l'organisme.

L'héroïne administrée à la dose de 0 gr. 01 chez l'homme est très active, Floret ordonne seulement 0 gr. 005 comme dose unique, là où 0 gr. 03 de codéine sont indiqués.

Dreser dit qu'en administrant l'héroïne comme calmant de la toux, il ne faut pas perdre de vue l'atténuation de l'activité respiratoire dont elle est cause.

L'action de l'héroïne sur l'amplitude respiratoire n'est pas en rapport avec la fréquence de la respiration. La courbe respiratoire montre que l'administration de l'héroïne rend l'expiration prolongée. Géraudel et Paulesco, qui ont expérimenté chez le lapin, ont signalé du côté de la respiration le ralentissement, l'augmentation d'amplitude de mouvements, des altérations dans le rythme, caractérisées par des pauses expiatoires longues et prolongées, séparant des mouvements isolés ou groupées par série de 2, 3, 5. Enfin, la respiration est deux fois plus profonde qu'elle ne l'a été avant l'injection.

Avec de *fortes* doses d'héroïne, l'amplitude respiratoire est diminuée pas autant cependant que sa fréquence. Dans tous les cas, le malade ne risque pas de voir se calmer sa toux au prix d'une diminution de sa ventilation pulmonaire. L'énergie de l'inspiration qui était de 23 à 29 centimètres (d'eau) monte après l'administration de l'héroïne à 31 centimètres et peu après à 40 centimètres (d'eau).

D'après Dreser, l'héroïne a encore une bonne action

indirecte sur les poumons, par le fait qu'elle produit le repos des muscles de tout le corps, fait qu'il lui a été donné de constater par suite d'une injection d'héroïne à des lapins.

La consommation de l'oxygène après l'injection de l'héroïne est de 65,5 p. 100 de la consommation normale dans la première heure, et de 80 dans la seconde ; la production d'acide carbonique est également diminuée d'un cinquième.

Dans les malformations de la colonne vertébrale (scoliose, cyphose), chez les pneumoniques, dans le pneumo-thorax récent et dans les cardiopathies où le besoin d'oxygène est vif, on peut le diminuer par l'administration de l'héroïne. Dreser expérimenta sur un lapin ; l'ayant tué par une injection intra-veineuse d'héroïne, il remarqua d'une manière incontestable que la mort était due en premier lieu à une paralysie respiratoire, car le cœur et la pression sanguine étaient encore normaux alors que la respiration était déjà très diminuée. Quand la respiration cessa tout à fait, la pression sanguine diminua considérablement, par suite d'une paralysie vaso-motrice ; le cœur et les vaisseaux furent enfin paralysés à leur tour par suite du manque d'oxygène.

Peu de choses à dire sur les modifications circulatoires. D'après Dreser et Beketoff, les effets de l'héroïne sur la pression sont à peu près nuls. M. Saint-Martin, qui a expérimenté chez le chien, a constaté aux doses modérées une très légère hypotension quelquefois précédée d'une hypertension fugace.

Si la physiologie de l'héroïne a été l'objet d'études fort détaillées, on ne peut pas en dire autant de celle de la péronine et de la dionine. Aussi, serons-nous bref.

La péronine $C^{24}H^{25}AzO^3$, d'un blanc grisâtre, se présente sous l'aspect d'une poudre fine, dense, d'une saveur amère, inodore, difficilement soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude. D'après Munk, la solubilité dans l'eau froide est de 1 p. 130.

M. Pouchet donne 1 p. 133.

Insoluble dans les acides, dans l'alcool concentré et dans le chloroforme, la solubilité en est facilitée par l'alcool non concentré qui, selon Meltzer en diminuerait le goût amer, lequel existe dans la solution aqueuse.

Mering remarqua le premier une propriété narcotique dans la péronine. Cette action fut confirmée par Schröder, qui considéra ce médicament comme tenant lieu entre la morphine et la codéine.

Au point de vue physiologique, la péronine agit d'une manière analogue à la morphine. Après une administration des doses petites et moyennes, on remarque une légère accélération des bruits du cœur et de la respiration qui reviennent à leur état normal peu après. La peau devient pâle, la sensibilité est diminuée, les pupilles sont retractées, il existe une sensation de fatigue, l'impressionnabilité est amoindrie et enfin survient le sommeil. La péronine agit surtout pendant la nuit. Pendant le jour, elle ne produit qu'une fatigue plus ou moins marquée. Ceci s'explique, du reste, par

l'activité intellectuelle plus grande pendant le jour et par l'action moindre des hypnotiques en général pendant la journée, si ce n'est sous forme d'injection sous-cutanée.

On n'est pas encore arrivé à établir si l'action de la péronine sur la douleur et l'action tonique sur les muscles lisses est la même que celle de la morphine.

Meltzer, qui a expérimenté sur lui-même, n'a pu constater une rétraction de pupilles bien manifeste. Il n'a pas remarqué non plus, sur lui-même la constipation que Schröder a constaté dans deux cas.

Une fois, il lui a semblé que le tonus du sphincter vésical était augmenté.

Les particularités de la péronine sont sa solubilité difficile qui ne permet de l'administrer que par la voie buccale, sa saveur très désagréable et son prix élevé.

La dionine $C^{19}H^{23}AzO^3$ est une poudre blanche cristalline soluble dans sept parties d'eau, d'un goût légèrement amer, sa solution est neutre, ce qui permet de l'injecter ; son point de fusion est de $123-125^\circ$. Elle est insoluble dans l'éther et dans le chloroforme. Au point de vue physiologique sur les animaux elle a une action analogue à la codéine.

Nous avons hâte d'arriver à l'étude des effets thérapeutiques que nous ferons séparément pour chacun des trois médicaments en commençant par l'héroïne.

Cette étude ne laisse pas que d'être encourageante. Tous les auteurs qui ont expérimenté l'héroïne qu'ils s'appellent Wiesner, Floret, Bloch. Manquat, Bougrier tous sont d'accord que l'héroïne est un médicament

utile prompt et actif pour lutter contre la toux, aussi bien que contre les douleurs thoraciques en première ligne dans les inflammations catarrhales des voies respiratoires (angines, pharyngites, trachéites, bronchites) dans les formes aiguës et chroniques.

Voici Floret qui nous dit le résultat des expériences qu'il a faites six mois durant dans sa polyclinique d'Elbersfeld. Il a traité par l'héroïne soixante de ses malades. Chez tous, — sauf les exceptions que nous n'omettrons pas — Il a constaté une amélioration de la toux douloureuse et la disparition des douleurs thoraciques ainsi que du point de côté. Tous les malades éprouvaient un réel soulagement; ils l'expriment dans un langage charmant mais trop familier pour que nous nous permettions de le rapporter.

Dans quelques cas où la toux durait depuis des années due à une bronchite chronique avec emphyseme, l'héroïne provoqua une amélioration de la toux pendant plusieurs semaines, amélioration dont l'état général ne tarda pas à ressentir les bienfaits. Floret cite un cas de bronchite sèche avec toux persistante. La codéine administrée aux doses ordinaires n'a provoqué aucun soulagement; on en obtint et des plus marqués après quelques doses d'héroïne.

L'auteur a observé sur lui-même l'étonnante promptitude de l'action de l'héroïne. Atteint de bronchite catarrhale avec toux convulsive, il prit une dose de 0 gr. 005 d'héroïne; il vit immédiatement sa toux cesser pendant plusieurs heures. Dans la *tuberculose pulmonaire* l'héroïne lui a rendu de réels services.

Dans les premières périodes de la maladie aussi bien que dans les périodes plus avancées, l'administration de l'héroïne est suivie aussitôt d'un soulagement de la toux.

Dans quatre cas sur vingt-cinq de tuberculose pulmonaire l'héroïne administrée à la dose de un centigramme trois fois n'a pas donné le résultat cherché. Dans un de ces cas une dose de morphine (0 g. 01 en solution) n'a non plus produit aucun soulagement de la toux. Dans un autre de ces cas la codéine (3×3 cgr.) a donné quelque amélioration.

L'héroïne paraît influencer favorablement l'asthme bronchique. Chez trois de ses malades, Floret constata une action immédiate. En général l'héroïne ne paraît pas être un médicament analgésique spécialement dans les troubles des organes abdominaux, L'héroïne ne produit pas d'effets nocifs : nausées, vomissements, inappétence, tous ces accidents si souvent observés avec la morphine n'existent pas avec l'héroïne. Chez un seul des malades de Floret il se produisit après l'administration de l'héroïne un léger vertige de courte durée.

L'accoutumance enfin ne semble pas à craindre.

Bloch n'a pas une opinion moins bonne sur l'héroïne qu'il apprécie autant pour son efficacité que pour l'absence des phénomènes comme lourdeur de tête, nausées, céphalalgie. L'auteur administra pendant une épidémie de grippe l'héroïne de 5. à 10 cg. sur 200 gr. d'eau dans une potion théiforme. Déjà, après la première cuillerée la toux fort pénible au dé-

but était soulagée, après la troisième cuillerée elle avait complètement disparu. Les douleurs de tête et de poitrine se calmèrent et le sommeil survint. Il ne restait au malade qu'une certaine sensation de faiblesse et de fatigue pendant quelque temps.

Dans cette même épidémie Bloch administra l'héroïne aux enfants, le résultat fut excellent. Chez les tuberculeux il lui a été donné également de constater une diminution de la toux, une amélioration de l'état général, disparition des douleurs et de l'élévation vespérale de la température, la dyspnée était moindre, le sommeil meilleur. L'auteur conseille de traiter les tuberculeux simultanément par l'héroïne et la créosote. M. Manquat a rapporté deux cas de dyspnée calmée par l'emploi de l'héroïne et enfin tout dernièrement, M. Bougrier a vanté l'efficacité de l'héroïne dans plusieurs cas de coqueluche.

Cependant, tandis que certains auteurs n'ont vu dans l'héroïne qu'un médicament calmant la toux ou la dyspnée, Wiesner a étudié l'action narcotique, analgésique et sédative de l'héroïne. Il la substitua à la morphine et à la codéine et il soutient que non seulement l'héroïne remplace la morphine au point de vue narcotique, analgésique et sédatif, mais encore dans la plupart des cas avec de petites doses d'héroïne on obtient la même action qu'avec de fortes doses de morphine. En outre, les effets nocifs de la morphine n'existent pas avec l'héroïne. Il n'a jamais observé ni vomissements, ni céphalées, ni bourdonnements d'oreilles, ni hallucinations. Très peu de

constipation. Il ne se produit pas non plus d'accidents cutanés comme l'exanthème. Un seul cas de vertige (malade de Floret), quelques cas de transpiration abondantes chez des alcooliques invétérés, voilà à quoi se bornent les complications, complications peu graves on en conviendra, si peu graves aux yeux de Wiesner qu'il ne pense pas devoir conclure à la contre-indication de l'héroïne chez les alcooliques.

Un quart ou une demi heure après l'administration de l'héroïne la douleur diminue si elle ne disparaît totalement et le malade tombe dans un sommeil profond et calme qui dure de trois à cinq heures. Wiesner dit avoir vu disparaître une douleur atroce dans un cas grave de névralgie du trijumeau.

L'héroïne fut administrée antérieurement sous forme de gouttes avec d'aussi bons résultats chez un enfant de 2 ans 1/2 qui fut opéré pour une pérytphalite suppurée. Les douleurs disparurent et un bon sommeil survint après l'administration de 0,0025 d'héroïne.

Dans un cas de gastrostomie pour un carcinome de l'œsophage l'héroïne fut donnée contre la toux convulsive et les douleurs thoraciques causées par le drain qu'on avait laissé dans la fistule.

Le résultat fut satisfaisant.

Contrairement à l'opinion de Beketoïf et de Strube, Weisner a trouvé que l'héroïne exerce une action dans tous les cas d'insomnie. Chez des malades opérés la veille et chez lesquels le sommeil était troublé par une excitation psychique Weisner a provoqué un sommeil

calme et profond après une injection sous-cutanée de 0 g. 005 à 0 g. 01 d'héroïne.

Chez un vieillard de 71 ans atteint d'une pachyméningite hémorrhagique accompagnée de symptômes complexes d'agitation, de délire, de stupeur et avant sa mort de frénésie et de refus des aliments, Wiesner vit une injection de 1 centg. d'héroïne procurer au malade un peu de répit et un bon sommeil.

Dans deux cas d'intoxication par l'iodoforme qui se manifestèrent sous forme de psychose et dans quelques cas de délire accompagné de fièvre, Wiesner dut aux injections d'héroïne de bons résultats.

Chez les alcooliques dans la clinique de Hacker où Wiesner fit ses observations il remplaça 1 centig. de morphine par de l'héroïne pour obtenir un effet narcotique. Le résultat en fut toujours remarquable. Le sommeil était calme et sans excitation, les pupilles rétractées. En outre, la respiration était ralentie.

Si Lev, dit Wiesner, conteste l'effet narcotique de l'héroïne, c'est que ses doses furent trop faibles et qu'il ne les a administrées que par la voie buccale.

Wiesner n'a pas observé d'accoutumance. Chez deux malades auxquels l'héroïne fut administrée quotidiennement en injection sous-cutanée pendant plusieurs semaines pour insomnies et douleurs névralgiques l'action fut toujours prompte. De même chez une malade à laquelle on avait fait une trachéotomie; dans ce dernier cas on dut cependant augmenter les doses pendant la journée; d'abord la malade recevait 0 g. 005

par voie interne, plus tard elle eut trois fois par jour la même dose.

Voici les conclusions auxquelles Wiesmer aboutit.. L'héroïne est un bon succédané de la morphine et jusqu'ici on n'a pas observé d'effet nocifs.

Cependant il faut avouer que d'après d'autres observateurs l'héroïne peut produire une paralysie de la respiration et de l'activité cardiaque et a provoqué chez des malades des vertiges, des faiblesses et même des convulsions. Il faut donc appliquer ce corps avec beaucoup de prudence.

Wiesner commença par administrer cinq à dix gouttes d'une solution de 1 p. 100 d'héroïne (ce qui équivaut à 0 gr. 0005 jusqu'à 0,025), et en injection sous-cutanée avec des doses de 0 gr. 005. Dans la plupart des cas, ces doses agissaient. Cependant, après un usage prolongé, on est obligé de doubler la dose, ainsi que cela se produit pour la morphine où l'on est obligé d'injecter souvent 0 gr. 02 en une fois. Ces doses sont donc moitié moins fortes que celles de la morphine.

Nous avons vu en étudiant la péronine au point de vue physiologique que Méring, le premier, découvrit la propriété narcotique de ce médicament. Son action consiste à procurer un sommeil calme et — ce qu'on ne saurait trop rappeler — sans entraîner des inconvénients fâcheux plus ou moins éloignés.

Depuis, nombre d'expériences cliniques sont venues confirmer cette constatation. Nowack rapporte dix-huit observations d'après lesquelles il résulte que la péro-

nine soulage la toux, procure un bon sommeil sans qu'il s'ensuive aucun effet nocif. Il observa seulement dans un petit nombre de cas des sueurs relativement abondantes. Mais ce symptôme pourrait être mis sur le compte de l'héroïne, sans qu'il faille incriminer la péronine. Car nous savons fort bien que les tuberculeux transpirent généralement pendant le sommeil.

Munk employa avec succès la péronine dans un cas de démence accompagnée d'épilepsie. Mais les expériences qui nous paraissent dignes d'attention ce sont celles que fit Meltzer. Il administra pendant plusieurs jours la péronine à des paralytiques agités dont l'excitation datait depuis quelques jours. La péronine les calma ; il laissa alors ses malades pendant le même nombre de jours sans médicament : l'agitation recommença de plus belle.

Donnée à des doses de 2 à 3 centigr. dans les cas où il s'agissait seulement de malades vieux et infirmes, la péronine procurait le sommeil, mais jamais son action ne fut constante et incontestable. Il n'a jamais observé d'effets nocifs ni nausées, ni fatigue, ni ni transpiration, autant de phénomènes qui ont été observés par d'autres auteurs.

Meltzer n'a jamais donné la péronine seule plus de onze fois de suite. Voici comment il agissait :

Tel jour, il donnait la péronine, un autre jour, il donnait un médicament différent, d'autres fois, il ne donnait rien.

Ci-joint le tableau tel que Meltzer le donne :

TABEAU DE MELTZER

PARALYTIQUES AGITÉS

I. — ADMINISTRATION DE LA PÉRONINE

NOMS	Durée en semaines	Doses	Nombre de fois	Succès	Le sommeil survient après	Durée du sommeil
1. D. K.	3	0,04 — 0,08	11 fois	9 fois	1/4 — 3/4	2 1/2 — 8
2. O.	6	0,04 — 0,1	7 »	5 »	1/2 — 1	4 1/2 — 5 1/2
3. M.	8	0,04 — 0,1	15 »	10 »	1/2 — 1	2 1/2 — 7
4. K.	3	0,08 —	4 »	1 »	1	2
5. G.	6	0,06 — 0,00	8 »	7 »	1/4 — 1	2 — 8
Total.....			45 fois	32 fois	1/4 — 1	2 — 8

La péronine agit dans 70 o/o des cas comme somnifère.

II. — LES AUTRES HYPNOTIQUES

Mêmes malades	Durée en semaines	Doses	Nombre de fois	Succès	Le sommeil survient après	Durée du sommeil
1.	3	Voir la note	4 fois	3 fois	1/4 — 1/2	8 — 9
2.	6		11 »	9 »	1/4 — 1	3 — 9
3.	8		16 »	6 »	1/2 — 1	1 — 6 1/2
4.	3		6 »	5 »	1/2 — 1	3 — 4 1/2
5.	6		2 »	2 »	1/2 — 1	6 1/2 — 8
Total.....			39 fois	25 fois	1/4 — 1	1 — 9 b.

Les autres hypnotiques agissent dans 64 o/o des cas.

Noté. — Paraldehyde, 4-10 gr.; Hydrate d'amylène, 4-5 gr.; Chl., 2 à 3 gr.; Sulfonal, 2 gr.; Trional, 2 gr.

PARALYTIQUES NON AGITÉS. — ADMINISTRATION PENDANT LA JOURNÉE

I. — PÉRONINE

NN. et NOMS	Durée en semaines	Doses	Nombre de fois	Succès	Sommeil surv. ap. ce temps	Durée du sommeil
1. B.....	2	0,04 — 0,08	4 fois	2 fois	10 minutes	15-55 minutes
2. R.....	3	0,04 — 0,1	7 "	1 "	45 —	10 —
3. H.....	1 1/2	0,04 — 0,1	3 "	(1)	seulement fatigué et assoup.	seulement fatigué et assoup.
4. A.....	1 1/2	0,1	2 "	—	—	—
5. R.....	1 1/2	0,04 — 0,08	2 "	(1)	seulement fatigué et assoup.	seulement fatigué et assoup.
			13 fois	3 fois (2)	17 o/o sommeil. 28 o/o assoupissement.	

II. — AUTRES HYPNOTIQUES

NN.	Durée en semaines	Doses	Nombre de fois	Succès	Sommeil surv. ap. ce temps	Durée du sommeil
1. B.....	2 semaines	Parald. 5,0 Amyl. 4,0 Chlor. 2,0	1 fois 1 " 1 "	1 fois 1 " 1 "	20 minutes 5 " 10 "	1 h. 1/2 1 h. 1/4 2 h.
2. R.....	3 semaines	Parald. 5,0 Amyl. 4,0 Chlor. 2,0	2 " 1 " 1 "	2 " 1 " —	10-30 " 20 " —	—
3. H.....	1 1/2 semaine	Parald. 5,0 Amyl. 4,0 Chlor. 2,0	1 " 1 " 1 "	(1) 1 " 1 "	seulement assoupissement 20 minutes 5 "	seulement assoupissement 1/2 heure 1 "
4. A.....	1 1/2 semaine	Parald. 4,0 Amyl. 6,0 Chlor. 3,0	1 " 1 " 1 "	— 1 " 1 "	— 15 " 15 "	— 1/2 " 1/2 "
5. R.....	1 1/2 semaine	Parald. 5,0 Amyl. 4,0 Chlor. 2,0	1 " 1 " 1 "	1 " 1 " (1)	15 " 15 " seulement assoupissement	— 3/4 " seulement assoupissement

Les nos 1, 2, 4, 5, prennent 2 gr. de sulfonal sans effet.
No 3. La morphine n'a aucun effet hypnotique chez ces malades, pendant la journée.

3^e Combinaison des deux médicaments ci-dessus nommés avec la morphine de 0 gr. 02 à 0 gr. 03. Administration aux mêmes malades pendant le même nombre de semaines. 10 fois — 5 succès. le sommeil survenait après une demi-heure ou une heure et demie, la durée en fut de 2 h. 1/2 à 7 h.

Effet dans 50 des cas.

4^e Combinaison des deux hypnotiques avec la péronine.

Dose 0,04, 0,06 même malade. même nombre de semaines 16 fois 12 fois fois avec succès, le sommeil survenant après 1 4 à 3 4 d'heure. durant 3 h. 1 2 à 8 h. 1/4.

Effet dans 75 des cas.

Meltzer remarque l'absence des phénomènes nocifs après l'administration de la péronine sauf pour un de cinq paralytiques agités qui se plaignait de soif. Un autre cas fut suivi de transpiration légère, pas d'altération d'appétit, ni fatigue, ni changement de composition de l'urine.

Eberson expérimenta avec seize malades adultes, ses observations ont été résumées dans le tableau que nous reproduisons ci-joint. Il donna 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par jour en trois ou quatre fois et aux enfants autant de milligrammes que d'années d'âge. Exception faite pour un cas, la péronine agissait rapidement dans tous les autres : l'expectoration est rendue plus difficile par la péronine.

N ^{os}	Noms, Age	Antécédents, Etat actuel	Dose de péronine	Évolution	Résultat
BRONCHITES AIGUES					
1	A. K. 45 ans homme.	Depuis une semaine toux, léger emphysème. Douleurs et sibilence à droite, respiration rude au poulmon gauche.	0,02 X 4 pendant cinq jours	La toux était soulagée le deuxième jour; expectoration régulière, facile.	Guérison.
2	F. L. 40 ans femme.	Depuis deux semaines, toux sèche, douleurs thoraciques, matité poulmon gauche, sibilence. Poulmon droit normal. Râles ronflants et sibilants.	0,02 X 3 pendant trois jours.	La toux ne fut pas soulagée, pas d'expectoration. La douleur thoracique est soulagée par des ventouses.	Aucun.
3	J. B. 37 ans homme.	Toux depuis trois jours consécutive à la grippe. Pas de fièvre, sonorité normale. Rudesse de la respiration, râles légèrement soufflants.	0,02 X 4 pendant huit jours.	La toux aussitôt soulagée, expectoration plus claire et plus facile.	Guérison
4	S. A. 14 ans Jeune fille,	Depuis deux jours, à la suite de surmenage, toux avec hémoptysie surtout le soir. Signes d'auscultation négatifs, sauf un peu de rudesse.	0,01 X 4 pendant 4 jours.	Le jour suivant, encore des vomissements, mais pas de sang; la toux disparaît au bout de trois jours.	Guérison.
5	A. N. 12 ans jeune fille.	Refroidissement, toux violente et sèche depuis un jour. Percussion négative. Auscultation : expiration rude du côté gauche.	0,01 X 3 pendant quatre jours sous forme de sirop	Amélioration manifeste, meilleur sommeil, pas de somnolence pendant la journée.	Guérison.

Nos	Noms, Age	Antécédents, État actuel	Dose de péroline	Évolution	Résultat
BRONCHITES CHRONIQUES					
6	M. J. 38 ans femme.	Grippe il y a trois mois, toux avec expectoration abondante, pas de matité, respiration rude avec des râles.	$0,02 \times 3$ pendant cinq jours.	Au bout de trois jours, la toux diminue, les nuits sont calmes, l'expectoration diminuée.	Amélioration.
7	A. J. 56 ans femme.	Toux d'intensité variable durant plusieurs mois. Emphyseme bronchite chronique.	$0,02 \times 4$ pendant six jours.	Atténuation de la toux, emphyseme non influencé.	Amélioration.
8	S. O. 60 ans femme.	Toux depuis longtemps, surtout la nuit, léger emphyseme. Respiration rude avec râles. Quelques râles un peu soufflants.	$0,02 \times 4$ pendant huit jours.	Les nuits sont plus calmes, l'expectoration moindre et plus difficile expectoration améliorée par l'eau d'Ems.	Incertain.
TUBERCULOSE PULMONAIRE					
9	J. F. 46 ans homme.	Tuberculose depuis dix ans, hémoptysies fréquentes, matité jusqu'à la partie moyenne de l'omoplate. Respiration bronchique saccadée.	$0,02 \times 4$ pendant six jours.	Toux continue, mais sans fatigue, expectoration seulement le matin, pas de sang.	Amélioration.
10	M. L. 65 ans femme.	Souffre depuis longtemps, dernière hémoptysie il y a trois semaines (Ergotine). Matité du poulmon gauche au niveau de la 4 ^e côte dans l'angle de l'omoplate. A droite, râles sonores.	$0,02 \times 4$ pendant cinq jours.	La toux calmée avec expectoration; pas de modification des sueurs nocturnes.	Amélioration.

N ^{os}	Noms, Age	Antécédents, État actuel	Dose de péronine	Évolution	Résultat
11	N. 65 ans femme.	Tousse depuis l'enfance pendant laquelle elle a eu des hémoptysies. Expectorant abondante, tuberculeuse des deux poumons. Pas de sueurs nocturnes.	$0,015 \times 3$ pendant 4 jours.	Deuxième journée : état stationnaire, part à la campagne.	Inconnu.
12	I. I. 18 ans femme.	Malade depuis longtemps. Chlorose. Matité du sommet gauche. Expiration prolongée.	$0,015 \times 3$ pendant 4 jours.	La toux disparaît aussitôt presque complètement. La malade se sent à l'aise. Pas de modification de l'état des poumons.	Amélioration.
13	H. I. 13 ans jeune fille.	Depuis plusieurs mois, toux sèche. Expiration prolongée du poumon droit, père tuberculeux.	$0,03 \times 3$ pendant cinq jours.	La toux continue, mais à un degré moindre. Pas d'effet.	Légère amélioration.
COQUELUCHE					
14	L. I. 4 ans garçon.	Dure depuis trois semaines, quinze accès par jour; quatre à cinq pendant la nuit. Vomissements avec du sang parfois.	$0,004 \times 4$ pendant huit jours.	Le nombre d'accès descend à 12, 10, 8, 6, 6, 5, 4; ils ne sont pas violents, plus de vomissements avec du sang.	Amélioration.
15	R. I. 6 ans petite fille.	Depuis quatre semaines, cinq accès diurnes, trois nocturnes avec vomissements. Pas d'appétit, la quinine n'a aucun effet.	$0,006 \times 4$ pendant six jours.	Le médicament est bien toléré. Diminution du nombre des accès jusqu'à trois en 24 heures. Bon sommeil.	Beaucoup d'amélioration.
16	R. I. 2 ans petite fille.	Coqueluche depuis une semaine, dix accès diurnes, vomissements avec cyanose et crampes.	$0,002 \times 3$	Nombre des accès diminué de même que l'intensité. Assoupissement.	

Les conclusions de l'auteur sont les suivantes : 1° La péronine est un médicament très utile pour combattre la toux et qui peut être substitué à la morphine.

2° Elle guérit dans les cas de bronchite aiguë.

3° Dans les cas de bronchite chronique et de tuberculose pulmonaire la péronine remonte rapidement et sûrement l'état du malade, diminue la toux, et amène le sommeil tranquille.

4° Elle n'a aucune action nuisible ni sur le cœur ni sur le tube digestif d'où tolérance prolongée de ce médicament.

5° Absence des symptômes d'intoxication même après un emploi prolongé.

Dans un seul cas, chez un enfant de deux ans, la péronine produisit un sommeil agité ce qui força d'en suspendre l'emploi.

6° Un effet excellent sur la toux des hystériques (un cas) et sur la toux des coquelucheux (trois cas).

Stampfl expérimenta dans quarante cas, la toux était devenue moins fréquente, les vomissements qui accompagnaient les quintes cessèrent, les douleurs sur le point d'insertion du diaphragme se calmèrent, l'expectoration diminuait mais ne cessait pas.

La péronine était administrée dans les bronchites aiguës et chroniques, et surtout dans le catarrhe sec et dans certaines formes de dyspnée.

L'auteur constate aussi l'utilité de la péronine dans les névralgies bénignes, dans les attaques de céphalalgie dépendant des tumeurs du cerveau.

A ce qu'il semble il n'y a pas d'accoutumance pour

la péronine ; même après un emploi quotidien du médicament pendant cinq ou six semaines de suite on n'est pas obligé d'en augmenter la dose.

Même avec de fortes doses on n'a jamais observé d'empoisonnement chronique ni autre phénomène nuisible après une suppression brusque du médicament.

L'action de la péronine se montre dix à quinze minutes après son administration, mais cette action n'est pas aussi sûre que celle de la codéine.

Comme phénomènes corollaires l'auteur observa dans quelques cas l'augmentation des sueurs chez les tuberculeux et aussi augmentation de la céphalalgie.

Dans un cas il y eut un frissonnement de tout le corps ; la sensation de brûlure dans la gorge a été remarquée assez souvent mais jamais de perte d'appétit ni de constipation.

L'auteur croit la péronine contre indiquée quand il y a des sueurs plus ou moins intenses ou une forte insomnie, des nausées, des frissonnements, dans les laryngites catarrhale et tuberculeuse, dans les bronchites et autres maladies des poumons chez les gens maigres.

Les doses en général doivent être deux ou trois fois plus grandes que celles de la morphine ou de la codéine. La dose moyenne en 24 heures est de 15 milligrammes. D'après l'auteur, il ne faut jamais donner des doses supérieures à six centigrammes.

Tels sont les effets thérapeutiques, les indications et

les contre indications qui résultent des études que nous venons de résumer sur la péronine.

La dionine $C^{19}H^{23}AzO^3$, pour être plus récente, ne paraît pas être le moins efficace des trois dérivés. Elle a été expérimentée par les différents auteurs que voici : Boernickel expérimenta la dionine sur vingt malades chez lesquels ce médicament étaient donnés en une seule fois ou pendant un temps plus ou moins long. A un grand nombre de malades, la dionine fut surtout donnée pour diminuer l'irritation dans les maladies aiguës et chroniques des poumons : bronchites, pneumonies, tuberculose laryngée. La toux fut calmée sans que l'expectoration en fût rendue plus difficile. Il donna la dionine à des doses de 15 à 25 mgr. en ingestion ou injection sous-cutanée pendant la nuit, ou de 0 g. 02 à 0 g. 04 pendant la journée.

Comme analgésique, la dionine agissait bien dans les différentes affections, surtout dans celles des organes génitaux : métrite, cancer de l'utérus, etc. Les malades atteints de rhumatisme articulaire aigu se voyaient soulagés pour plusieurs heures ; l'action de la dionine était également bonne dans les pleurésies, ulcères et cancers de l'estomac, mais l'auteur ne croit pas possible de se prononcer si la dionine agit dans ce cas aussi bien que la morphine. Comme analgésique, l'auteur commençait, dans la plupart des cas, à donner 0 g. 015 de dionine, et cette dose était le plus souvent suffisante. Mais aussi des doses supérieures de beaucoup ne provoquent pas d'étourdissements.

La dionine agissait bien comme calmant de la dou

leur chez quelques tuberculeux. La dose de 0 g. 03 en injection sous-cutanée était le plus souvent suffisante.

Quant à l'action somnifère de la dionine, elle se confondait dans plusieurs cas avec l'action calmante, c'est-à-dire la dionine donnait la possibilité de dormir en calmant l'irritation produite par la toux ou la douleur; mais il y a eu des cas où la dionine agissait bien dans l'insomnie causée par l'excitation nerveuse, l'état fébrile ou la dyspnée chez les cardiaques.

Dans ces cas, 0 g. 015 ou 0 g. 02 calmaient la douleur et procuraient le sommeil. Des doses mêmes supérieures ne causaient pas d'action déprimante.

La dionine n'a pas d'action somnifère à ce qu'il semble, dans ce sens qu'elle est inférieure à la morphine. L'action de la dionine se fait sentir rapidement. Les douleurs disparaissent au bout de quinze minutes après l'injection sous-cutanée.

Après le réveil, les douleurs et la lourdeur de tête furent rarement observées. Tandis que chez certains malades la tendance au sommeil, après l'administration de la dionine, était encore prononcée le lendemain, chez d'autres le calme ne durait qu'une ou deux heures. Chez deux malades, l'auteur constata une légère ivresse, mais pas de vomissements ni de nausées. Comme la plupart des malades restaient couchés dans le lit, tous les auteurs ne se prononcent pas sur l'action de constipation de la dionine.

Quant aux sueurs des tuberculeux, les constatations des malades ne sont pas d'accord.

Il n'y a pas d'accoutumance pour la dionine. D'un

côté, on n'est pas obligé d'augmenter la dose, de l'autre côté le désir impérieux pour la dionine, n'existe pas. L'auteur administra avec succès la dionine dans les suppositoires.

Korte, s'étant persuadé de l'innocuité de la dionine pour les chiens à des doses de 0 gr. 10, commença à prescrire la dionine à ses malades d'abord aux tuberculeux puis aux autres malades, et il est arrivé à la conclusion que la dionine est une précieuse acquisition pour la thérapeutique. Elle agit très bien et sûrement contre l'irritation produite par la toux au début de la tuberculose. Elle est indiquée comme succédané de la morphine et de la codéine dans tous les cas de tuberculose pulmonaire pas trop avancée et aussi, surtout, dans les bronchites chroniques, dans l'emphysème et dans la dyspnée bronchique. Elle se différencie de la morphine par son action narcotique moins lourde, par l'absence presque complète des complications digestives ou autres.

En comparaison avec la codéine, la dionine a une action meilleure et plus prolongée. Le sommeil provoqué par elle est plus calme et plus profond, et l'expectoration est rendue plus facile.

Mais comme analgésique général, la dionine est moins sûre que la morphine, en revanche, elle ne devient jamais pour le malade une nécessité impérieuse. C'est pourquoi dans les affections douloureuses, on devrait peut-être remplacer la morphine par la dionine, pour préserver les malades de la morphinomanie.

Mais l'indication principale de l'emploi de la dionine

reste la toux, et surtout la toux des tuberculeux. En dehors de l'action calmante et du sommeil provoqué par elle, la dionine facilite l'expectoration chez les tuberculeux et agit à ce qu'il paraît, favorablement sur les sueurs nocturnes.

Paul Heim considère la dionine comme un bon médicament tenant le milieu entre la morphine et la codéine, et qu'on doit préconiser comme calmant de la douleur. Il croit que l'action de la dionine est également rapide, qu'on l'injecte sous la peau ou qu'on l'ingère par la voix buccale.

L'action somnifère est excellente dans beaucoup de cas. Heim trouve très utile d'associer un ou deux grammes de bromure de sodium à 0 gr. 02 ou 0 gr. 03 de dionine comme somnifère. Il l'associait aussi dans les névralgies avec le pyramidon et la phénacétine ; comme calmant de la douleur, il l'administra dans six cas de lithiase biliaire et dans deux cas d'ulcères de l'estomac, cinq névralgies, un cas d'appendicite, trois cas de gastralgies, un cas de lymphosarcome de l'amygdale, et comme calmant de la toux, dans dix cas de bronchite, huit de tuberculose, enfin comme somnifère dans trois cas de névralgies et deux de péritonite appendiculaire. Une fois, dans un cas de coliques néphrétiques, dans un cas de coliques hépatiques et deux cas de pleurésies. L'action de la dionine dans les pneumonies hypostatiques sous la dépendance du cœur n'est pas certaine.

Heinrich montre que la dionine est un des meilleurs substitutifs de la morphine pour déshabituer le morphi-

nomane de celle-ci. En comparaison avec le phosphate de codéine la dionine a déjà l'avantage que ses solutions sont neutres et ne provoquent pas des douleurs en injection.

Comme Heinrich, Fromm pense que la dionine est un bon médicament pour la substitution de la morphine dans le traitement de la morphinomanie. Il abaisse d'abord les doses de morphine de 0 gr. 04 à 0 gr. 02, et après, si le malade s'en trouve bien, il remplace la morphine par la dionine. L'action dure deux heures et davantage, et si, après ce temps, les signes de l'abstinence reparaissent, on renouvelle les injections de la dionine. Le troisième et le quatrième jour, deux ou trois injections de dionine suffisent, sinon une seule. La dionine ne provoque pas de sensation de bien-être, son emploi n'est donc pas dangereux. L'auteur ne croit pas qu'il y ait accoutumance pour la dionine. Pour ne pas désillusionner le malade, au début du traitement il faut donner des doses plus grandes de dionine. Après l'injection, le malade éprouve une sensation de fatigue suivie de sommeil. Fromm considère la dionine comme un somnifère précieux.

Auquel des trois dérivés que nous venons d'étudier doit-on donner la préférence? Cette question mérite qu'on s'en occupe. Déjà Schröder a comparé la péronine avec la dionine. Tout en partageant l'avis d'Ebersson, de Nowack, de Munk, Braun, Meltzer sur l'excellent effet de la péronine sur la toux, il n'a pas tardé à s'apercevoir que le malade s'habitue à la péro-

nine, qu'il existe par conséquent pour ce médicament l'accoutumance. Il décida donc d'expérimenter la dionine dont les avantages lui ont paru manifestes. La dionine est d'abord supérieure à la péronine par sa solubilité et par son goût plus agréable. Pas d'accoutumance. Elle fait cesser la toux et procure aux malades un sommeil prolongé. Dans certains cas, elle a une action plus nette et plus sûre que la codéine et souvent une action absolument analogue à celle de la morphine moins ses inconvénients. La difficulté d'expectoration, les nausées, la tendance à la constipation sont exceptionnelles. Mais la dionine agit moins bien sur l'élément douleur par exemple dans la tuberculose laryngée.

D'autre part Klimenko fait une étude sur les trois nouveaux dérivés relativement avec la codéine, la morphine et la poudre de Dower. Il expérimente d'abord successivement sur 54 malades auxquels il administre l'héroïne, la péronine, la dionine et la codéine. Les autres 19 malades recevaient en dehors de l'un de ces dérivés, la morphine et la poudre de Dower. Aux 66 malades il n'administre qu'un seul des médicaments cités ci-dessus et aux autres 66, en dehors d'un des nouveaux médicaments, il en administra encore un des anciens. Les maladies qui étaient traitées peuvent être groupées :

- 1° en laryngites aiguës et chroniques 60 cas ;
- 2° bronchites aiguës et chroniques 15 cas ;
- 3° pleurésies 16 cas ;
- 4° pneumonies franches 7 cas ;

- 5° tuberculose pulmonaire 24 cas ;
 6° congestion pulmonaire 3 cas ;
 7° bronchite chez les cardiaques 3 cas ;
 8° emphysème avec bronchite 2 cas ;
 9° gastrite avec douleurs dans la région épigastrique 29 cas ;
 10° douleurs dans la région abdominale 1 cas.

La quantité des médicaments était proportionnée ainsi :

	par dose	en 24 h.
Poudre de Dower	0,30	0,9-1,2
Chlorhydrate de morph..	0,003-0,005	0,001-0,02
Codéine.....	0,015-0,03	0,06
Héroïne et chl. d'héroïne	0,005	0,015-0,025
Dionine.....	0,01-0,02	0,03 -0,10
Péronine.....	0,02 -0,03	0,06 -0,15

Les malades étaient en observation de 4 à 70 jours.

Les conclusions de l'auteur se résument ainsi. L'héroïne, la péronine et la dionine possèdent sans conteste des propriétés calmantes contre la douleur et contre la toux et si l'on compare leur action avec celle de la morphine, de la codéine et de la poudre de Dower, on peut les grouper d'après leur action décroissante : morphine, dionine, héroïne, codéine, péronine et la poudre de Dower.

Leur action commence à se manifester une demi-heure après l'ingestion et dure de une à trois heures. Dans la grande majorité des cas, ils agissaient aussi comme somnifère et le sommeil survenait généralement après la deuxième dose ou une des doses sui-

vantes. Comme les autres médicaments contre la toux et la douleur (morphine, codéine, opium) l'héroïne, la péronine et la dionine provoquent des phénomènes concomittents. Après un usage prolongé on observe parfois de la constipation.

Ils amènent parfois aussi des nausées, des vomissements, de l'assoupissement, des lourdeurs de tête, sensation d'ivresse légère, des sueurs. Aucune action nuisible sur l'appareil circulatoire.

La dionine semble agir beaucoup plus que les autres sur le système nerveux. Un grand nombre de malades déclaraient qu'après l'administration de la dionine ils éprouvaient une sensation de bien être très prononcée.

En résumé l'auteur conclut que les trois dérivés de la morphine sont des médicaments très utiles contre l'élément toux et l'élément douleur et qu'ils sont destinés à rendre de grands services.

MODES D'ADMINISTRATION

POTION

Héroïne. — Héroïne..... 0 gr. 05

Alcool à 90° q. s. pour dissoudre.

Sirop de fleur d'oranger ,
Sirop de tolu..... } aa 50 gr.

par cuillerées à café.

GOUTTES

Héroïne.....	0 gr. 10
Acide acétique.....	X gouttes.
Eau distillée.....	10 grammes.

10 gouttes équivalent à 0 gr. 005.

PILULES

Héroïne.....	0 gr. 15
Poudre de réglisse.....	25 gr.
Extrait de gentiane	q. s.

pour 30 pilules.

POTION

<i>Péronine.</i> — Péronine.....	0 gr. 20
Alcool à 90°.....	10 gr.
Eau distillée.....	80 gr.
Saccharine sodique	0 gr. 05

par cuillerées à café.

Instillations : II-V gouttes d'une solution à 2 p. 100.

PILULES

Péronine,.....	0 gr. 30
Poudre de réglisse.....	2 gr.
Extrait de gentiane.....	q. s.

pour 30 pilules.

POTION

<i>Dionine.</i> — Dionine.....	0 gr. 30
Eau distillée	60 gr.
Sirop simple.....	20 gr.

Une cuillerée à café vers le soir.

PILULES

Dionine	0 gr. 30
Poudre de réglisse	q. s.

pour 30 pilules.

INJECTION SOUS-CUTANÉE

Dionine	0 gr. 15
Eau distillée.....	} aa 5 gr.
Eau de laurier cerises	

Une seringue contient 0 gr. 015.

SUPPOSITOIRES

Dionine	0 gr. 03
Beurre de cacao.....	3 gr.

Pour un suppositoire.

CONCLUSIONS

Résumant notre travail nous nous croyons autorisé à conclure.

1° Les trois dérivés de la morphine sont des médicaments très précieux pour combattre la toux ;

2° Leur administration cause rarement les accidents si souvent observés après la morphine. •

3° Aucun d'eux ne donne la sensation de bien être, cause d'accoutumance et des inconvénients qui en résultent.

4° Ces médicaments sont tolérés aussi bien par les enfants que par les adultes.

5° En ce qui concerne leur substitution à la morphine dans le traitement de la morphinomanie aucun d'eux n'ayant donné des résultats certains, la dionine est préférable par le fait même qu'elle est injectable.

6° Une étude impartiale des faits ne permettant pas de considérer comme analgésique général aucun des trois dérivés, ils ne peuvent nullement remplacer la morphine du moins dans des cas graves.

7° Cet essai de substitution est très légitime dans le cas de maladie chronique nécessitant des injections sous cutanées fréquentes aboutissant fatalement à la morphinomanie.

8° Ces trois dérivés ne peuvent être employés comme somnifères que dans un nombre restreint de cas et encore n'agissent-ils qu'indirectement en procurant le sommeil par le fait même qu'ils calment la toux.

Vu : Le Doyen,	Vu : Le Président de la Thèse,
BROUARDEL.	POUCHET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

- Cours de M. le professeur *Pouchet* 1900.
Béhal. — Traité de chimie organique.
Grimaux. — Chimie organique.
Paulesco et Géraudal. — Journal de médecine interne, 1899.
Clemente Ferreria. — Bullet. gén. de thér. Octobre 1899.
Bardet. — id.
Manquat — Revue de thérapeutique, nov. 1899.
Bougrier. — Etude sur l'héroïne. Thèse de 1900.
Saint-Martin. — Etude sur l'héroïne. Thèse de Lyon.
Ebersson. — Weitere Erfahrungen mit dem Peronin.
Merck. — Aertz. centr. Antz. wien 198.
Nowack. — Wartosz lecznicza peroning Przegl. krakon 1897.
Ebersson. — Thérap. Monatsh Berl. 1897.
Floret. — Klinisch. Versuche uber die Wirkung und Anwendung des Heroins. — Thérap. Monatsch 1898.
Dreser. — The rapeutische Monatshefte, 1898.
Medea — On the therapeutics of the heroin Charlotte (n. c.)
M. J. 1900.
Wiesner. — Deutsche aerzte Zeitung. Février 1900.
Robinson. — Vomiting from Heroine. N. York, 1900.

- Witthauer.* — Heilkunde. Wien 1900.
Purart. — Sur la péronine. Rev. méd. suisse Genève 1898.
Meltzer. — Thérap. Monatsch. Berl. 1898,
Weiss. — Heilkunde. Wien 1898.
Strube. — Berl. klin. Wochenschrift 1898.
Pyser. — Bullet. gén. de thérap. Paris 1898.
Gevaert. — La Belgique médicale. Fév. 1899.
A. Mayor. — Rev. méd. de la Suisse romande.

